

## CDK阻害剤とオートファジー阻害剤の併用による合成致死効果の解析

著者	岡田 佳也
号	82
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3097号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/62478">http://hdl.handle.net/10097/62478</a>

氏 名	おかだ よしなり 岡田 佳也
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学 位 論 文 題 目	CDK 阻害剤とオートファジー阻害剤の併用による合成致死効果の 解析
論 文 審 査 委 員	主査 教授 石岡千加史 教授 張替 秀郎 教授 田中 耕三

## 論 文 内 容 要 旨

近年の複数の研究により、細胞周期停止を来たすタンパク質が腫瘍細胞においてオートファジーを誘導し、細胞保護に寄与すると報告されている。しかし、固形癌細胞は CDK 阻害剤によりオートファジーが誘導されるかどうかは明らかではない。

私はこの点に注目し、固形癌細胞株に CDK4 阻害剤がオートファジーを誘導するか、さらに、この場合オートファジーを阻害すると細胞は保護されなくなるかについて研究を行った。

CDK4 阻害剤を固形癌細胞株および、正常ヒト線維芽細胞株に投与したところ、BT474、MDA-MB435、SKBr3 (以上乳癌細胞株)、A431 (外陰部類上皮癌細胞株)、SW480 (大腸癌細胞株) ではオートファジーの誘導が観察された。一方、MCF7、MDA-MB231 (以上乳癌細胞株)、NCI-N87 (胃癌細胞株)、および KMST-6 (正常ヒト線維芽細胞) ではオートファジーが誘導されなかった。CDK4 阻害剤によりオートファジーが誘導された細胞株群にオートファジー阻害剤であるクロロキンあるいはオートファジー関連遺伝子 *ATG5*、*BECN1* のノックダウン処理を加えたところ、オートファジーの誘導が阻害されるとともにアポトーシスが誘導された。しかし、CDK4 阻害剤によりオートファジーが誘導されなかった細胞株に同様の処理を行ってもアポトーシスは観察されなかった。

これらの結果から、一部の固形癌細胞株において CDK4 阻害はオートファジーを誘導し、細胞保護に作用すること、また、このような特徴を有する固形腫瘍において CDK 阻害剤とオートファジー阻害剤の併用は、合成致死効果を示すことが明らかになり、新たながん治療の標的になりうることを示唆された。

## 審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 ..... CDK 阻害剤とオートファジー阻害剤の併用による合成致死効果の解析 .....

所属専攻・分野名 ..... 医科学専攻 ..... がん薬物療法 .....

学籍番号 ..... 氏名 ..... 岡田 佳也 .....

この研究は、がん細胞で G1/S 細胞周期停止に必要な p21WAF1 などの CDK 阻害タンパク質の導入がオートファジーを誘導することを明らかにした従来の研究からヒントを得て、固形癌培養細胞株 BT474、MDA-MB435、SKBr3（以上乳癌細胞株）、A431（外陰部類上皮癌細胞株）、SW480（大腸癌細胞株）が CDK 阻害剤によりオートファジーが誘導されることを明らかにした。一方、一部の固形癌培養細胞株 MCF7、MDA-MB231（以上乳癌細胞株）、NCI-N87（胃癌細胞株）、および KMST-6（正常ヒト線維芽細胞）ではオートファジーが誘導されないことを明らかにした。さらに、CDK4 阻害剤によりオートファジーが誘導された細胞株群にオートファジー阻害剤クロロキンまたはオートファジー関連遺伝子 *ATG5*、*BECN1* のノックダウン処理を加えたところ、オートファジーの誘導が阻害されるとともにアポトーシスが誘導された。しかし、CDK4 阻害剤によりオートファジーが誘導されなかった細胞株にオートファジー阻害を行ってもアポトーシスが誘導されないことを明らかにした。

この研究結果は、一部の固形癌細胞株においては CDK 阻害剤とオートファジー阻害剤の併用が合成致死を誘導することを示すもので、CDK とオートファジーの同時阻害が新たながん治療の標的になりうる可能性を示唆する価値がある研究である。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。